

## **Preeklampsia dan COVID-19: Literature Review**

**Amalia Firanti\*, Dwi Izzati Budiono**

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga

\*Correspondence: amalia.firanti-2019@fk.unair.ac.id

**Abstrak.** Preeklampsia merupakan salah satu komplikasi pada kehamilan yang merupakan gangguan hipertensi kehamilan dan berkembang setelah minggu ke-20 kehamilan disertai dengan adanya proteinuria sekaligus merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan janin di berbagai negara. Selain preeklampsia, pada beberapa tahun belakangan ini COVID-19 juga turut menjadi penyumbang penyebab morbiditas dan mortalitas ibu. COVID-19 merupakan virus yang menyerang sistem pernapasan. Penelitian ini menggunakan desain studi literature review. Pencarian artikel penelitian bersumber dari database elektronik Pubmed, dan Wiley Online Library dengan batasan publikasi 10 tahun terakhir. Pencarian artikel menggunakan kata kunci yaitu preeklampsia dan COVID-19. Hasil review tiga jurnal yang telah dilakukan didapatkan hasil bahwa jika dilihat secara umum dan sekilas, preeklampsia dan COVID-19 merupakan dua komplikasi yang berbeda, namun jika dilihat dari segi klinis, preeklampsia dan COVID-19 mempunyai kesamaan yang unik. Infeksi COVID-19 selama kehamilan dapat menyebabkan kondisi seperti preeklampsia. COVID-19 dapat menimbulkan gejala yang sangat mirip dengan preeklampsia, namun gejala preeklampsia yang disebabkan oleh COVID-19 dapat hilang sepenuhnya dengan cepat dan gejala tersebut datangnya secara tiba-tiba. Apabila preeklampsia sejati, persalinan adalah jalan keluar.

**Kata kunci :** COVID-19; Preeklampsia

*Abstract. Preeclampsia is a complication in pregnancy which is a hypertensive disorder of pregnancy and develops after the 20th week of pregnancy accompanied by proteinuria as well as being a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality in various countries. Apart from preeclampsia, in recent years COVID-19 has also been a contributing cause of maternal morbidity and mortality. COVID-19 is a virus that attacks the respiratory system. This study used a literature review study design. The search for research articles was sourced from the Pubmed electronic database, and the Wiley Online Library with a publication limit of the last 10 years. Search for articles using keywords, namely preeclampsia and COVID-19. The results of a review of the three journals that have been carried out show that when viewed in general and at a glance, preeclampsia and COVID-19 are two different complications, but when viewed from a clinical perspective, preeclampsia and COVID-19 have unique similarities. COVID-19 infection during pregnancy can lead to conditions such as preeclampsia. COVID-19 can cause symptoms that are very similar to preeclampsia, but the symptoms of preeclampsia caused by COVID-19 can disappear completely quickly and these symptoms come on suddenly. If preeclampsia is true, delivery is the way out.*

**Keywords :** COVID-19; Preeclampsia

### **PENDAHULUAN**

Preeklampsia merupakan hipertensi dalam kehamilan yang mempengaruhi 2% sampai 8% kehamilan di seluruh dunia dan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal yang signifikan terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Di Indonesia terutama Jawa Timur, preeklampsia masih menjadi penyebab kematian ibu tertinggi, tercatat 26,90% kematian ibu terjadi akibat hipertensi dalam kehamilan. Preeklampsia terbagi menjadi dua, yaitu preeklampsia dan preeklampsia berat. Preeklampsia berat memerlukan penanganan medis lanjutan karena dapat berkembang menjadi komplikasi HELLP syndrome (Adeline

*et al*, 2018). Dalam patogenesis preeklampsia, hipoksia plasenta memegang peranan penting, terkait dengan apoptosis trofoblas yang berlebihan sehingga terjadi penurunan trofoblas dan invasi arteri spiralis (Anggraini *et al*, 2021). Adaptasi fisiologis pada kehamilan seperti perubahan sistem kekebalan tubuh menyebabkan ibu hamil lebih rentan terhadap infeksi, terlebih di masa pandemi COVID-19. Sehingga jika ibu hamil terpapar COVID-19 maka akan lebih berisiko menyebabkan komplikasi bahkan kematian. Dalam beberapa penelitian sebelumnya disebutkan adanya hubungan antara COVID-19 dan preeklampsia. Oleh karena itu, penelitian ini dibuat untuk mengetahui gambaran manifestasi klinis preeklampsia dan COVID-19.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain studi literature review. Pencarian artikel penelitian bersumber dari database elektronik Pubmed dan Wiley Online Library dengan batasan publikasi sepuluh tahun terakhir. Pencarian artikel menggunakan kata kunci yaitu preeklampsia dan COVID-19.

## HASIL

### *Etiologi Preeklampsia*

Preeklampsia didefinisikan sebagai disfungsi plasenta dan ibu. Berbagai faktor seperti genetik, angiogenik, struktural dan metabolik berpengaruh dalam preeklampsia, termasuk remodeling arteri spiralis, oksigenasi plasenta, redoks dan toleransi imun pada antarmuka ibu-janin dan keseimbangan faktor angiogenik dan antiangiogenik. Pada tahun 1843, John Lever menemukan bahwa urin ibu dengan preeklampsia mengandung albumin, selain itu, Robert Johns menemukan gejala khas pada penderita preeklampsia berupa sakit kepala, perubahan penglihatan, dan edema. Pada tahun 1960 ditemukan keterlibatan gangguan implantasi plasenta pada preeklampsia dan pada tahun 1989 Roberts et al. berhipotesis bahwa gangguan perfusi plasenta yang terlihat pada preeklampsia menyebabkan disfungsi endotel ibu yang meluas. Gambaran lain dari preeklampsia termasuk disfungsi endotel karena iskemia plasenta, yang menyebabkan ketidakseimbangan antara faktor angiogenik dan antiangiogenik yang mengakibatkan peningkatan tekanan darah, proteinuria, perubahan enzim hati, gagal ginjal, dan trombositopenia.

### *Fenomena Preeklampsia dan COVID-19*

Pada COVID-19 utamanya adalah menyerang paru-paru. Namun keadaan tersebut dapat berkembang dan meluas menjadi adanya kerusakan hati, trombositopenia, hipertensi, dan kerusakan ginjal (Pereira *et al.*, 2020). Ibu hamil bisa lebih rentan terhadap COVID-19 karena remodeling adaptif imunologis dan fisiologis yang terjadi selama kehamilan. Selain itu, COVID-19 juga menyebabkan cedera hipoksia pada plasenta, yang dapat berkontribusi pada perkembangan preeklampsia (Luo *et al.*, 2020). Ciapponi et al. melaporkan bahwa ibu antenatal yang terinfeksi COVID-19 lebih rentan terhadap preeklampsia, kelahiran sesar, keguguran, dan kematian perinatal. Umumnya, preeklampsia merupakan kombinasi dari proteinuria dan hipertensi. Namun, jika ada hemolisis,

peningkatan enzim hati, sindrom trombosit rendah (HELLP), hasilnya bisa menjadi bentuk preeklampsia yang lebih parah. Studi yang meneliti kematian ibu pada ibu antenatal yang positif COVID-19 menunjukkan peningkatan AST, ALT,42,43 bilirubin total, enzim jantung, kreatinin serum, dan urea. Perubahan enzimatik yang sama juga dapat terjadi pada wanita preeklampsia. Laporan sebelumnya mencatat bahwa infeksi ibu, terutama virus, berkontribusi terhadap perkembangan preeklampsia melalui invasi trofoblas suboptimal dan menginduksi respon inflamasi sistematis ibu.

Protein Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) homolog manusia dari ACE memainkan peran penting dalam mengatur tekanan darah dan perlindungan jantung melalui hidrolisis Angiotensin II menjadi Angiotensin yang selanjutnya bertindak sebagai reseptor COVID-19 untuk memediasi efek kerusakannya. ACE2 memiliki lokalisasi jaringan yang bervariasi (paru-paru, plasenta, hati, ginjal, otak, dll.). ACE2 diekspresikan dalam jumlah berlebih melalui plasenta manusia di sinsitiotrofoblas, sitotrofoblas, endotelium, dan otot polos vaskular vili. Fungsinya terutama dalam mengatur tekanan darah dan perkembangan janin. Oleh karena itu, peningkatan enzim hati pada kehamilan dapat disebabkan oleh pengikatan ACE2 dengan COVID-19, yang meningkatkan ekspresi ACE2 pada sel hati dan kolangiosit pada pasien COVID-19, tetapi mekanisme sebenarnya dibalik skenario tidak jelas. Kemungkinan infeksi intrauterin COVID-19 dapat mengubah ekspresi ACE2 dan mengembangkan keadaan preeklampsia melalui peningkatan kadar Angiotensin II di vili plasenta yang menyebabkan vasokonstriksi dan aliran darah janin terbatas. Itu mungkin memberikan penjelasan yang mungkin untuk peningkatan insiden prematur dan berat badan lahir rendah pada wanita hamil yang positif COVID-19.

### *Manifestasi Klinis pada Preeklampsia dan COVID-19*

Kesamaan utama pada manifestasi klinis antara ibu antenatal yang terinfeksi COVID-19 dan penderita preeklampsia adalah peningkatan sitokin dan serum proinflamasi feritin, dan trombositopenia. Mendoza dkk. melakukan penelitian terhadap 42 ibu hamil yang positif COVID-19; lima subjek mengalami gejala klinis dan laboratorium yang mirip dengan preeklampsia. Dari lima, hanya satu yang dipastikan benar-benar mengalami preeklampsia,

dengan gejala sFlt-1 dan PlGF, peningkatan distribusi trombosit, dan peningkatan laktat dehidrogenase (LDH). Empat ibu hamil yang tersisa pulih setelah memulai terapi antibiotik dan gejala preeklampsia telah disembuhkan, sedangkan pada preeklampsia sejati, persalinan adalah satu-satunya pengobatan kuratif. Studi lain yang dilakukan oleh Hansen et al. melaporkan bahwa seorang ibu hamil 34 minggu datang dengan hipertensi dan infeksi COVID-19. Tekanan darahnya 162/86 mmHg dan USG transabdominal menunjukkan gerakan janin normal. Ibu tersebut tiba-tiba mengalami preeklampsia berat dan dimulai dengan 10 mg labetalol dan 4 g magnesium sulfat (MgSO<sub>4</sub>) secara intravena. Karena tekanan darah tinggi dan enzim hati, dia menjalani persalinan sesar. Selain itu, ada kesamaan besar antara pasien positif COVID-19 dan penderita preeklampsia secara imunologis dan laboratorium. COVID-19 ditandai dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL)-2, IL6, IL-7 dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Direkomendasikan kepada seluruh ibu hamil dengan COVID-19 yang parah untuk dilakukan uji laboratorium untuk mengetahui adanya hiperinflamasi. Keadaan hiperinflamasi diandai dengan peningkatan feritin serum dan jumlah trombosit yang rendah (Mehta *et al*, 2020).

Tinjauan sistematis tentang sitokin serum ibu pada preeklampsia mengungkapkan peningkatan signifikan IL-6, IL-10 dan TNF $\alpha$  dibandingkan dengan wanita hamil normotensif (Lau *et al*, 2013). Selain itu, penderita preeklampsia memiliki kadar feritin serum yang lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil normotensif (Yesmin *et al*, 2016). Karakteristik ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 dan ibu dengan preeklampsia tampaknya kurang lebih sama dalam hal proteinuria, peningkatan enzim hati, trombositopenia, dan peningkatan penanda proinflamasi. Oleh karena itu, diagnosis preeklampsia bisa sangat sulit. Mengingat skenario di atas, verifikasi VEGF, PlGF, sFlt-1, dan sFlt-1/PlGF, bersama dengan penanda biokimia lainnya, memainkan peran penting dalam diagnosis banding preeklampsia dan akan membantu menghindari intervensi yang tidak perlu dan menginduksi persalinan prematur di antara wanita hamil yang positif COVID-19 (Sathiyaa *et al*, 2022). Hasil biomarker normal dalam kebanyakan kasus, namun COVID-19 yang parah dapat menyebabkan gejala yang mirip dengan preeklampsia tanpa adanya plasentasi yang

rusak, yang selanjutnya dikuatkan oleh penyelesaian gejala tanpa pelepasan plasenta ketika perbaikan klinis secara keseluruhan terjadi. Masuk akal bahwa manifestasi seperti itu adalah hasil dari peradangan luas dan kerusakan endotel, dalam proses yang disebut 'badai sitokin', yang bertanggung jawab atas banyak gejala cedera organ terkait COVID-19.

Mekanisme ini mencakup aktivasi jalur inflamasi yang mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin, tromboksan, dan eikosanoid, yang pada akhirnya memicu pelepasan sitokin yang signifikan. Namun, kaskade kejadian tampaknya tidak mempengaruhi tingkat penanda angiogenik dan anti-angiogenik preeklampsia spesifik seperti sFLT-1 dan PlGF. Rasio FLT-1:PlGF yang normal pada wanita dengan dugaan klinis preeklampsia dapat digunakan dengan andal untuk memprediksi tidak adanya penyakit jangka pendek. Sementara kohort yang lebih besar berasal dari kumpulan data nasional atau pendaftaran internasional COVID-19 pada kehamilan akan penting untuk mengkonfirmasi atau menyangkal hubungan ini, data awal yang dipublikasikan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa persalinan selama COVID-19 yang parah harus tidak didasarkan pada gejala pre-eklampsia saja, terutama pada usia kehamilan dini, dan bahwa penggunaan USG dan biomarker serum seperti rasio sFLT-1 : PlGF dapat membantu memandu manajemen klinis dengan membedakan hipertensi dan disfungsi endotel yang disebabkan oleh peradangan terkait COVID-19 dari preeklampsia sejati (Mendoza *et al*, 2020).

## SIMPULAN

Berdasarkan pengetahuan ini, infeksi COVID-19 menyebabkan penurunan ACE2 plasenta sehingga terjadi perubahan perkembangan plasenta dan vaskularisasi. Hal ini diperkuat oleh fakta bahwa infeksi COVID-19 selama kehamilan dapat menyebabkan kondisi seperti preeklampsia. Usia kehamilan saat terpapar memainkan peran dalam mempengaruhi respons atau konsekuensi vaskular plasenta. Meskipun beberapa plasenta tidak memiliki kolokalisasi antara ACE2 dan trans membrane serine protease 2 (TMPRSS2) suatu protease yang sama-sama diperlukan untuk masuknya COVID-19 dan proliferasi sel—transmisi vertikal masih menjadi topik kontroversi. COVID-19 dapat menimbulkan gejala yang sangat mirip dengan preeklampsia, namun gejala

preeklampsia yang disebabkan oleh COVID-19 dapat hilang sepenuhnya dengan cepat dan gejala tersebut datangnya secara tiba-tiba. Namun, kesalahan diagnosis masih sering terjadi karena gejala antara keduanya sangat mirip.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Adeline, M.E., Laksana, M.A.C. and Atika, S. 2018, Characteristic of Referral Patients With Severe Preeclampsia In Surabaya, *Biomolecular and Health Science Journal*, 1(1), 25.
- Anggraini, N.W.P. *et al.* 2021, Hypoxia Inducible Factor-1-Alpha Expression on Preeclampsia Mice Model With L-Arginine Administration, *Folia Medica Indonesiana*, 57(3), 226.
- Lau SY, Guild SJ, Barrett CJ, et al. 2013, Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 70(5) 412-427.
- Li, A. *et al.* 2020, COVID-19 and maternal pre-eclampsia: A synopsis, 9–10..
- Luo Y, Yin K. 2020, Management of pregnant women infected with COVID-19. *Lancet Infect Dis*, 20, 513–14.
- Mendoza, M. *et al.* 2020, Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe Covid-19: A prospective observational study, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 127(11), 1374–1380. Available at: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16339>.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. 2020, COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 395, 1033-1034
- P, W.A., Ernawati, E. and Susanti, D. 2016, Characteristics of HELLP Syndrome in Severe Preeclampsia Patients in Dr. Soetomo Hospital Surabaya, *Folia Medica Indonesiana*, 51(4), 272.
- Pereira A, Cruz-Melguizo S, Adrien M, Fuentes L, Marin E, Perez-Medina T. 2020, Clinical course of coronavirus disease-2019 in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 99, 839–847
- Thomsn,D., Stang, A. and Owoyemi, I. 2022, Chronic kidney disease and vaccinations—A practical guide for primary care providers, *Journal of the National Medical Association*, 114(3), S20–S24..
- Sathiya, R., Rajendran, J. and Sumathi, S. 2022, Covid-19 and preeclampsia: Overlapping features in pregnancy, *Rambam Maimonides Medical Journal*, 13(1).
- Yesmin F, Islam MS, Ferdoushi S, et al. 2016, Evaluation of serum ferritin concentration in mild and severe pre-eclamptic women. *Mymensingh Med J.* 25(1), 119-125.